

PRODUCTION OF CLATHRATE COMPOUND OF COENZYME Q10

Publication number: JP56109590 (A)

Publication date: 1981-08-31

Inventor(s): YONEZAWA YASUO; MATSUDA KAZUO; TAKAGI KANAME; TOKUGAWA HIDEO

Applicant(s): ZERIA PHARM CO LTD

Classification:

- International: C12P7/66; A61K47/48; C12P7/66; A61K47/48; (IPC1-7): C12P7/66

- European: A61K47/48W18B

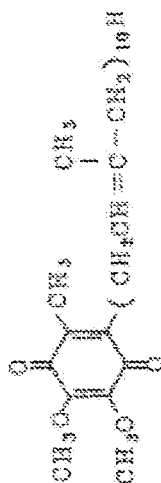
Application number: JP19800012586 19800205

Priority number(s): JP19800012586 19800205

Abstract of JP 56109590 (A)

PURPOSE:One mole of coenzyme Q10 is included in 1mol of beta- or gamma-cyclodextrin to form a water-soluble clathrate, resulting in coenzyme Q10 with increased stability to light and oxygen in the air.

CONSTITUTION:To an aqueous saturated solution of beta- or gamma-cyclodextrin, is added a solution of 1mol of coenzyme Q10/mol of the cyclodextrin in ether, iso-octane or their mixture and they are stirred. Then, the solution is stood under cooling to 5 deg.C. The precipitate is filtered and dried with air or under reduced pressure to give a powder, that is, the objective clathrate. the resultant clathrate is identified by differential thermal analysis and melting point. In the differential thermal analysis of coenzyme Q10, a sharp endothermal peak caused by melting is observed near to 50 deg.C.



Data supplied from the esp@cenet database — Worldwide

【添付書類】

3 245

刊行物 1

③ 日本国特許庁 (JP)

④ 特許出願公開

⑤ 公開特許公報 (A)

昭56—109590

⑥ Int. Cl.³
C 12 P 7/66

識別記号

庁内整理番号
5760—4B

⑦ 公開 昭和56年(1981)8月31日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 3 頁)

⑧ 補綴素 Q_{10} の包埋化合物の製造方法

第二図地 1—27—102

⑨ 特 願 昭56—12586

⑩ 発 明 者 高木 俊

⑪ 出 願 昭55(1980)2月5日

多摩市和田1251—29—204

⑫ 発 明 者 永沢 保雄

⑬ 発 明 者 彼川 英雄

東京都板橋区前野町4—23—31

横浜市緑区美しが丘2—44—3

第一福寿荘2号

⑭ 出 願 人 ゼリア新薬工業株式会社

⑮ 発 明 者 松田 和夫

東京都中央区日本橋小舟町10番

上陸市大字小敷谷77—1 藤上邸

11号

⑯ 代 理 人 弁護士 山田 恒光

要 約

1. 発明の名称

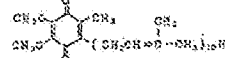
補綴素 Q_{10} の包埋化合物の製造方法

2. 特許請求の範囲

- (1) 補綴素 Q_{10} をセルに対しター又はローデキス
（リン）キルを包埋せしめることを特徴とする
補綴素 Q_{10} の包埋化合物の製造方法。

3. 発明の詳細な説明

補綴素 Q_{10} (Coenzyme- Q_{10} , Ubiquinol-56) は、
呼吸鎖系（電子伝達連鎖）において重要な役
割を演ずる物質であり、次のような構造を有し
ている。



補綴素 Q_{10} は、ニコチンアミドアデニン
ヌクレオチド (NADH₂)、コハク酸、チトクロ
ム c 、シトクロム b_5 、シトクロム c_1 、シトクロム c
（cytochrome transmembrane protein: CTP）を形成
して電子伝達を行う。また、補綴素 Q_{10} は生
体的物質であるが化学合成によっても作られ、

(1)

生化学試薬として使われると共に医薬品（補綴
素製剤）としても用いられている。

補綴素 Q_{10} は、以上の様に有用な物質である
が、水に不溶性であるため、薬剤（内服剤、注
射剤）として用いる際には種々の薬剤製剤に
より可溶化している。然し、呼吸鎖系を
人体に投与することは、特に注射剤としての場
合において副作用が懸念となる。本発明は非
菌性製剤を使用することなしに水に溶解し得る
製剤、即ち、人体投与において害のない製剤を
提供しようとするものである。従来、不溶性化
合物の可溶化剤の一つとしてシクロデキストリ
ンによる包埋化が知られており、また、キノ
ン類の包埋化についても知られている（
Chem. Rev., 52, 378 (1957)）がその組成や
可溶化剤等に関しては全く知られていない。本
発明において用いるシクロデキストリンは澱粉
または澱粉加水分解物にシクロデキストリン
（シクロデキストリン）（Cyclodextrin
Glycosyltransferase: CDase）を用いるこ

(2)

(2)

特開2005-109590(2)

て得られる物質であり、 α 、 β -及び γ -体が一
般に知られており、 α 、 β - γ -体は、 β - γ -
体の6、7及び8番が環状に α -1、 α -結合した
ものである。

本発明者等はこのようなシクロデキストリンに
類がその環状構造内に他の物質(ゲスト)を包
摂せしめる性質を有することを認識し、糖類
 Q_1 と β -または γ -シクロデキストリンとを反
応せしめて得られる包接化合物が水に可溶性と
なることを見出した。

本発明により得られる包接化合物は示差熱分
析及び熱重量分析などの方法により確認される。
即ち、示差熱分析において糖類 Q_1 の場合は
50℃付近に融解による鋭い吸熱ピークが観察さ
れ、275℃より高温部を伴う分解が見られる。
また、糖類 Q_1 とシクロデキストリンとの全量
モルの比なる包接物の場合は50℃に糖類 Q_1
の融解による鋭い吸熱ピークが認められるが、本
包接化合物ではこのような糖類 Q_1 に起因する吸
熱ピークは消失し融解点は上昇する。また、本

(3)

包接、これにシクロデキストリン1モルに対し
約1モルの糖類 Q_1 を、 α -エーテル、アセトンま
たはイソオクタノールもしくはそれらの混合物に溶
解したものを加えてペースト状とする。その後、
得られたペースト状物を乾燥、結晶または凍
結乾燥などの適切な方法により乾燥させて結晶
とし目的の包接化合物を得る。

以下に実施例を示して本発明を詳細に説明す
る。

実施例1

糖類 Q_1 、 α -D-グルコース・アセトン縮合(6:4)
20gに溶解し、この溶液を、 β -シクロデキス
トリン(日本食品化工製、以下省略)5.0gを水
200mlに溶解した溶液に溶解しながら加える。4
〜5時間攪拌を続けた後、数時間40℃に保持し
て有糖溶液を濃縮させる。その後、溶液を約5
℃に保持し、生成した沈殿を採取し乾燥後、ア
セトンで洗浄し減圧下で乾燥して β -シクロデ
キストリン・糖類 Q_1 包接化合物(β -CD- Q_1)
5.8g(収率:88%)を得た。

(4)

糖類 Q_1 、 α -D-グルコース・アセトン縮合(6:4)
包接化合物に α -アセトン縮合(6:4)を作用させてその
シクロデキストリン部分を分解した後、シクロ
デキストリン包接化合物であるグルコースの量を
シモールメソッド(Simmons Method)法で測定
し、一方、包接されていた糖類 Q_1 の量を紫外
光光度法(400nm)で測定した結果、本包接化
合物はシクロデキストリンと糖類 Q_1 が1:1の
モル比で結合していることが認められた。

本発明の水に可溶性包接化合物を製造する方
法においては飽和溶液法及び凍結法の利用も
適用される。即ち、飽和溶液法においては、
用いるシクロデキストリンの飽和溶液に、シ
クロデキストリン1モルに対し約1モルの糖類
 Q_1 をエーテル、アセトンまたはイソオクタノール
もしくはそれらの混合物に溶解したものを加え
て溶解する。その後、溶液を約5℃に冷却して
沈殿し、生成した沈殿を採取し、減圧、乾燥な
どの適切な方法により乾燥させて結晶とし目的
の包接化合物を得る。また、凍結法においては、
用いるシクロデキストリンと約1モルの糖類の水を

(5)

示差熱分析: 82〜110℃で徐々に融解、290
℃以上で分解。熱重量分析: 3400(ON),
2900(ON), 3440, 3150, 3015。

実施例2

β -シクロデキストリン10gに水20mlを加え溶
液を濃縮して得たペーストに、糖類 Q_1 、 α -
エーテル・アセトン縮合(6:4)1.0gを130℃に溶解し
た溶液を加えながら攪拌を約8時間
繰り返す。その後、溶液を約20℃に冷却
し沈殿した後アセトン・水溶液(7:3)で洗浄
し減圧で乾燥して包接化合物(β -CD- Q_1)
1.8g(収率:82%)を得た。

示差熱分析、熱重量分析、共に実施例1
と同じ。

実施例3

糖類 Q_1 、 α -D-グルコース・アセトン縮合(6:4)
15gに溶解し、この溶液を、 β -シクロデキス
トリン(日本食品化工製、以下省略)4.0gを水
170mlに溶解した溶液に溶解しながら加えつた
後、3〜5時間攪拌を続けた後、数時間40℃

(6)

